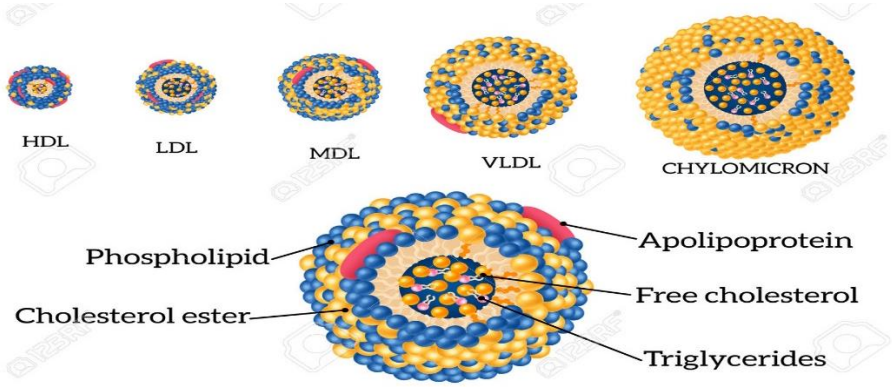
LIPOPROTEÍNAS



Facultad de Medicina

Universidad Nacional del Nordeste

Cátedra de Bioquímica

Dra. Aguirre María Victoria.
Profesora Titular
Cátedra de Bioquímica.
Facultad de Medicina – UNNE.

Bqca. Mgtr. Llanos, Isabel Cristina
Jefe de Trabajos Prácticos.
Cátedra de Bioquímica.
Facultad de Medicina – UNNE.

Bqca. Mgtr.Miño Claudia Alejandra
Jefe de Trabajos Prácticos
Cátedra de Bioquímica.
Facultad de Medicina – UNNE.

Las lipoproteínas son complejos formados por lípidos y proteínas que transportan lípidos, como el colesterol y los triglicéridos, en la sangre. Las principales clases de lipoproteínas son: quilomicrones, lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL), lipoproteínas de densidad baja (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Palabras clave: Quilomicrones, VLDL, LDL, HDL, Colesterol, Triglicéridos, Transporte de lípidos

2024

Contenido

LIPOPROTEÍNAS GENERALIDADES 3
CLASIFICACIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS: 4
APOPROTEÍNAS 5
METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES 11
Importancia Clínica 14
METABOLISMO DE LAS VLDL 14
METABOLISMO DE LAS IDL (LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA) 15
METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL) 16
CAPTACIÓN Y DEGRADACIÓN DE LAS LDL 16
Regulación del Colesterol 16
Relevancia Clínica 17
METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL). 17
CONCLUSIONES 18
BIBLIOGRAFÍA 19

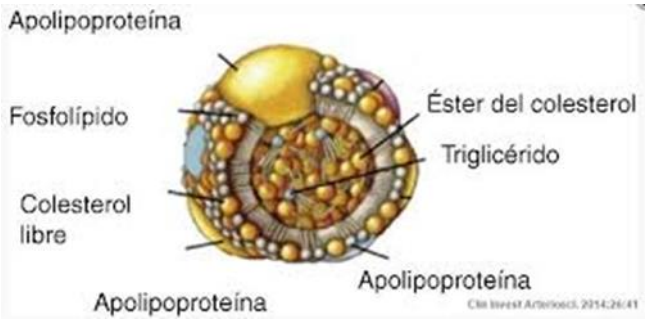
LIPOPROTEÍNAS GENERALIDADES

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares esféricos formados por un núcleo que contiene lípidos apolares (colesterol esterificado y triglicéridos) y una capa externa polar formada por fosfolípidos, colesterol libre y proteínas (apolipoproteínas). Las apoproteínas actúan como ligandos de receptores y como activadores o inhibidores de enzimas involucradas en el metabolismo de lípidos.

Su función principal es el transporte de triglicéridos, colesterol y otros lípidos entre los tejidos a través de la sangre, ayudando a regular el metabolismo lipídico y a mantener la homeostasis energética del cuerpo. Además, desempeñan un papel crucial en la fisiología y patología cardiovascular.

El metabolismo lipoproteico tiene una gran importancia, ya que los lípidos son fundamentales para la vida.[1]

Figura 1: Estructura general de una lipoproteína



En esta guía, exploraremos en detalle la estructura y función de las lipoproteínas, Analizaremos cómo las lipoproteínas HDL, LDL, VLDL y otras afectan la salud cardiovascular y qué factores influyen en su metabolismo y niveles en la sangre. Comprender estos conceptos permitirá a los futuros médicos evaluar y manejar mejor el riesgo cardiovascular de sus pacientes e interpretar y aplicar los avances en la investigación clínica sobre lipoproteínas.

Los lípidos son compuestos insolubles en agua que tienen diferentes funciones en el cuerpo humano. Existen varios tipos: los triglicéridos (TG), los fosfolípidos, los esfingolípidos y los esteroles (como el colesterol).

Los TG son la forma química en la que los ácidos grasos son transportados en circulación, están formados por un esqueleto de glicerol y tres ácidos grasos que se adicionan a cada uno de sus carbonos. Estos ácidos grasos luego pueden ser utilizados como sustrato energético, como molécula de señalización celular o como componente estructural de otros lípidos (fosfolípidos, glicolípidos o ésteres de colesterol). Son el constituyente principal del tejido adiposo y, por ello, de la reserva energética, fundamental para mantener la actividad de nuestro organismo en periodos de ayuno.[1]

La digestión de los TG a nivel digestivo es un proceso complejo que involucra varias etapas y enzimas específicas. En la boca, los TG son atacados en el carbono 3, separando el ácido graso

del carbono 3 del glicerol. Este proceso es facilitado por la lipasa lingual. Una vez en el estómago, la lipasa gástrica continúa separando el carbono 3, lo que transforma parte de los TG en ácidos grasos libres y 1,2 diglicéridos. Al llegar al duodeno, la lipasa pancreática es la encargada de atacar el ácido graso del carbono 1 unido al glicerol y al carbono 3. Esto libera un ácido graso del carbono 1 y un ácido graso del carbono 3, sin afectar el carbono 2, donde se encuentran los ácidos grasos esenciales, que son el linoleico y el linolénico.

El glicerol, al ser soluble en agua, proporciona solubilidad al ácido graso, lo que asegura su ingreso al enterocito, permitiéndole atravesar la capa de moco de agua no removible e ingresar al enterocito. Esto garantiza que los ácidos grasos esenciales, ubicados en el carbono 2, permanezcan unidos al glicerol y puedan ingresar al organismo acompañados por este compuesto.

En resumen, el proceso de digestión de los TG a nivel digestivo implica la acción coordinada de la lipasa lingual, la lipasa gástrica y la lipasa pancreática, que resulta en la liberación de ácidos grasos y diglicéridos, preservando la estructura de los ácidos grasos esenciales unidos al glicerol para su absorción eficiente en el organismo.

El colesterol y los fosfolípidos son constituyentes esenciales en todas las membranas celulares y, por ello, necesarios para el mantenimiento de la funcionalidad y supervivencia de las células; además, el colesterol es la base de la síntesis de las hormonas esteroideas (suprarrenales, testiculares y ováricas). El colesterol esterificado es muy insoluble y circula en el core de las lipoproteínas, mientras que el colesterol no esterificado es transportado por las lipoproteínas plasmáticas, especialmente por la HDL, que moviliza el colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado para su eliminación en la bilis.

El metabolismo de las lipoproteínas es un proceso complejo que involucra la síntesis, transporte y degradación de estas partículas. Las lipoproteínas se forman en el hígado y en el intestino, donde se sintetizan y modifican para transportar lípidos a los tejidos periféricos. El metabolismo de las lipoproteínas está regulado por varios mecanismos, incluyendo la acción de enzimas como la lipoproteína lipasa (LPL) y la expresión de genes involucrados en el metabolismo de triglicéridos y apolipoproteínas. [2]

CLASIFICACIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS:

1. **Quilomicrones:** Son las lipoproteínas de mayor tamaño y menor densidad, encargadas de transportar triglicéridos y colesterol exógenos desde el intestino hacia los tejidos periféricos.

2. **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL):** Transportan triglicéridos endógenos desde el hígado hacia los tejidos periféricos.

3. **Lipoproteínas de baja densidad (LDL):** Derivadas del metabolismo de las VLDL, son las principales transportadoras de colesterol hacia los tejidos periféricos.

4. **Lipoproteínas de alta densidad (HDL):** Participan en el transporte inverso de colesterol, llevando el colesterol desde los tejidos periféricos de vuelta al hígado para su excreción.

APOPROTEÍNAS

Las apoproteínas son los **componentes proteicos de las lipoproteínas**. Se denominan, según la terminología de Alaupovic**: A-I, A-II, A-IV, A-V, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III, D, E-II, E-III y E-IV**. Se distribuyen con diferentes proporciones en las distintas lipoproteínas.

Las apolipoproteínas llevan a cabo varias funciones:

- Pueden **formar parte de la estructura de la lipoproteína**. Por ejemplo: Apo B.
- Son **cofactores de enzimas**, por ejemplo, C-II y A-V para la lipoproteína lipasa, A-I para la lecitincolesterolaciltransferasa, o **inhibidores de la enzima**, por ejemplo Apo A-II y Apo C-III para la LPL I, Apo C-I para la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.
- Actúan como **ligandos para la interacción con receptores de lipoproteína en los tejidos**, por ejemplo, Apo B-100 y Apo E para el rector de LDL, Apo E para la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP), que se ha identificado como el receptor de remanentes, y la Apo A-I para el receptor de HDL.

APOPROTEÍNAS A

- La **Apo A-I** es sintetizada en hígado e intestino como un precursor.
  - En el **intestino**, la Apo A-I es secretada **formando parte del quilomicrón**.
  - En el **hígado** es donde se genera la mayor parte de la Apo A-I circulante, es secretada en su mayor parte como **Apo A-I libre o pobre en lípidos**, y en menor proporción **en forma de complejos de HDL pequeñas** ensamblados en el retículo endoplásmico y Golgi.
- La **Apo A-II** está presente junto con la Apo A-I en algunas partículas de HDL. Se sintetiza mayormente en el **hígado** y se postula que interviene en la activación de la LH (lipasa hepática), enzima que actúa en el metabolismo lipoproteico y en la inhibición de la L-CAT.
  - La Apo A-II puede inhibir a la HDL para el transporte reverso del colesterol, siendo considerado una **proteína proaterogénica**.
- La **Apo A-IV** se origina en el **intestino** y su secreción esta inducida por el consumo de una dieta rica en grasas. Tiene muchas funciones, pero la más interesante es su rol como un **factor de saciedad** potencial a través del cual suprime en el hipotálamo las señales de ingestas de las comidas. [3]
- La **Apo A-V** desempeña un papel intracelular en los hepatocitos, donde interfiere con la síntesis hepática de partículas VLDL, evitando su secreción a la circulación, al asociarse con componentes de la membrana celular y diversas especies lipídicas. Además, la apo A-V se une a las lipoproteínas ricas en TG en plasma y directamente estimula la actividad de la LPL para eliminar los TG de la circulación, aunque esto también depende de la presencia simultánea de apo C-II.[4]

En el plasma, unida a lipoproteínas circulantes ricas en triglicéridos tiene las siguientes funciones:

- Mejora directamente la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) para eliminar los triglicéridos de la circulación al fortalecer la asociación de las lipoproteínas que contienen apo A-V con las características de la superficie de las células endoteliales asociadas con la LPL.
- Media la captación hepática de restos de lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de la interacción con miembros de la familia de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- Aumenta indirectamente la actividad de la LPL al competir con ella por unirse a un epítopo inhibidor de la LPL único presente en el complejo de proteína similar a la angiopoyetina 3,4 ,8 (ANGPTL3/4/8). Esta función también desempeña un papel en la captación selectiva de triglicéridos circulantes en los tejidos en estado de ayuno o de alimentación. [5]

APOPROTEÍNAS B

Hay dos formas de esta apolipoproteína: Apo B-100 y Apo B-48. Tanto en el hígado como en las células intestinales se transcribe el **mismo RNA mensajero**, pero solamente **en el intestino hay un cambio de codón** (triplete de aminoácidos) que lleva a que se sintetice una proteína que es el **48% de la Apo B-100**, de ahí adquiere su nombre como Apo B-48 y por lo tanto es, en conclusión, una Apo B-100 cortada. Por otro lado, la **Apo B-100** se origina en el **hígado** donde forma la VLDL naciente.

- Siempre hay uno o dos moléculas de Apo B-48 sobre cada **quilomicrón** y proveen un **soporte estructural** a la partícula, por lo tanto, son muy importantes para el ensamblado de los mismos en el intestino.

- La Apo B-48 no es reconocida por el receptor como la Apo B-100. Sin embargo, los macrófagos tienen un receptor para la Apo B-48 que parecería estar **implicada en el proceso de aterosclerosis**.

- El ensamblado de la **lipoproteína VLDL** tiene dos procesos distintos:

  - La ApoB entra al retículo endoplásmico rugoso donde se une a lípidos que son provistos por la proteína microsomal MTP (microsomaltriglyceride transfer protein).

  - La partícula de VLDL madura se fusiona con otros lípidos adicionales en el aparato de Golgi proceso que es facilitado por la Apo E. Estas partículas ricas en triglicéridos se secretan al espacio de Disse.

  - Hay solo una partícula de ApoB-100 por cada VLDL, relación que se mantiene, aunque estas lipoproteínas son metabolizadas a IDL y LDL. [6]

Los altos niveles de ApoB están asociados con la enfermedad cardiovascular.

APOPROTEÍNAS C

La **Apo C** presenta 3 variedades polimorfas debido a su contenido en ácido siálico: Apo C-I, C-II y C-III. Son producidas en dos sitios diferentes del genoma:

- La **Apo C-I** y la **ApoC-II** se producen en el **cromosoma 19**.
- La **Apo C-III** en el **cromosoma 11**.

- La Apo C es **importante para el metabolismo de los triglicéridos** debido a que su presencia es necesaria para el reconocimiento de la Apo E por los receptores de las lipoproteínas.

- **Apo C-II** es un péptido de origen hepático involucrado en la activación de LPL y, circula en plasma en partículas de lipoproteínas ricas en TG, así como en HDL y es la proteína limitante de la velocidad requerida para que ocurra la actividad normal de LPL. La función de Apo C-II es compleja y se requieren niveles normales dado que **es el cofactor para la LPL-1**. Mutaciones en la misma causan severas hipertrigliceridemias actuando como una deficiencia de LPL-1. [7]

- **ApoC-III** es un potente inhibidor de la función LPL. Se sintetiza principalmente en el hígado y, en pequeña medida, en el intestino. ApoC-III circula en partículas de lipoproteínas ricas en TG, así como en HDL.

  ApoC- III promueve la hipertrigliceridemia por diferente mecanismo: inhibición de la actividad de la LPL, interferencia con la unión de TRL a sus receptores hepáticos, por medio de la Apo B o Apo E. ApoC-III favorece un estado procoagulante con sus posibles consecuencias aterotrombóticas. ApoC-III tiene efectos inflamatorios a nivel del endotelio mediado por la activación de la vía NF-kB, aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (VCAM-1) y en los monocitos (integrina B1). Además, ocasiona disfunción de las HDL, pues las partículas de HDL unidas a ApoC-III se vuelven menos ateroprotectoras. Por eso se la considera una apoproteína aterogénica. [8]

  Las partículas HDL son: antiinflamatorias, antioxidantes, antiapoptóticas y antitrombóticas, además participan en la protección y la reparación del endotelio. Por lo tanto, una HDL disfuncional no tendría todos estos efectos protectores. [5]

APOPROTEÍNAS D

La Apo D, perteneciente a la familia génica de la α 2 microglobulina, que incluye la proteína transportadora del retinol y la **proteína transportadora de los ésteres de colesterol (CETP)**.

La Apo D **se sintetiza en una gran variedad de tejidos como el hígado**, intestino, páncreas, riñón, placenta, glándulas adrenales, bazo y cerebro.

Debido a la multitud de ligandos y a la gran variedad de lugares de síntesis, se cree que la Apo D podría ser una **proteína multiligando y multifuncional**, importante en la fisiología celular y de función variable según el lugar de síntesis.

- A nivel sistémico y en asociación con la lecitin colesterol acetiltransferasa (LCAT), la Apo D forma un complejo que actúa de forma activa **retirando colesterol de los tejidos periféricos y transportándolo por el plasma hasta el hígado para su catabolismo**.[9]

APOPROTEÍNAS E

La Apo E es una **glucoproteína** sintetizada principalmente en el **hígado**, pero también en los **macrófagos** y los **astrocitos cerebrales**.

- Forma parte constituyente de los quilomicrones **(Qm)** y de las lipoproteínas de muy baja **(VLDL)**, intermedia **(IDL)** y alta densidad **(HDL).**
- Su principal función es la de ser **ligando de receptores celulares** que participan en el catabolismo de las lipoproteínas:
  - **Receptor de VLDL** que reconoce a VLDL e IDL y que se encuentra en las paredes arteriales, músculo esquelético, corazón, riñón y cerebro.
  - **Receptor de LDL** (LDLR o receptor Apo B-100/E) que se encuentra en el hígado y los tejidos periféricos reconociendo LDL residuales.
  - Proteína relacionada con el **receptor de LDL** (LRP) localizada en el hígado, la placenta y la pared arterial.
  - **Receptor ApoE-2** de cerebro y placenta.
- El gen que codifica la Apo E está localizado en el **cromosoma 19** con tres alelos principales, *ApoE-2*, *ApoE-3* y *ApoE-4*, que traducen tres isoformas de la proteína y difieren una de la otra solo por un aminoácido.
- Para producirse la depuración plasmática de las LDL, la Apo E debe contener el **fenotipo E3** para que esté completa estructuralmente, y así ser reconocida por los receptores.
- E2/E2 se asocia con un desorden genético llamado hiperlipoproteinemia tipo III, así como con un aumento o una disminución del riesgo de ateroesclerosis.
- Este fenotipo ***no es reconocido por el receptor***, produciéndose una menor depuración plasmática de la LDL. E4/E4 está implicada con ateroesclerosis y la enfermedad de Alzheimer.[10]

Función Principal	Contenido Lipídico	Apolipoproteínas Principales
Transporte de lípidos absorbidos desde el intestino	>90% triglicéridos	Apo B-48, Apo A-I, Apo C-II, Apo E
Transporte de triglicéridos desde el hígado a tejidos	60-80% triglicéridos	Apo B-100, Apo C-I, Apo C-II, Apo E
Intermediario en la conversión de VLDL a LDL	40-60% triglicéridos	Apo B-100, Apo E
Transporte de colesterol a tejidos periféricos	40% colesterol	Apo B-100
Transporte inverso de colesterol hacia el hígado	20-30% colesterol	Apo A-I, Apo A-II

Tabla 1. Clasificación de las apolipoproteínas

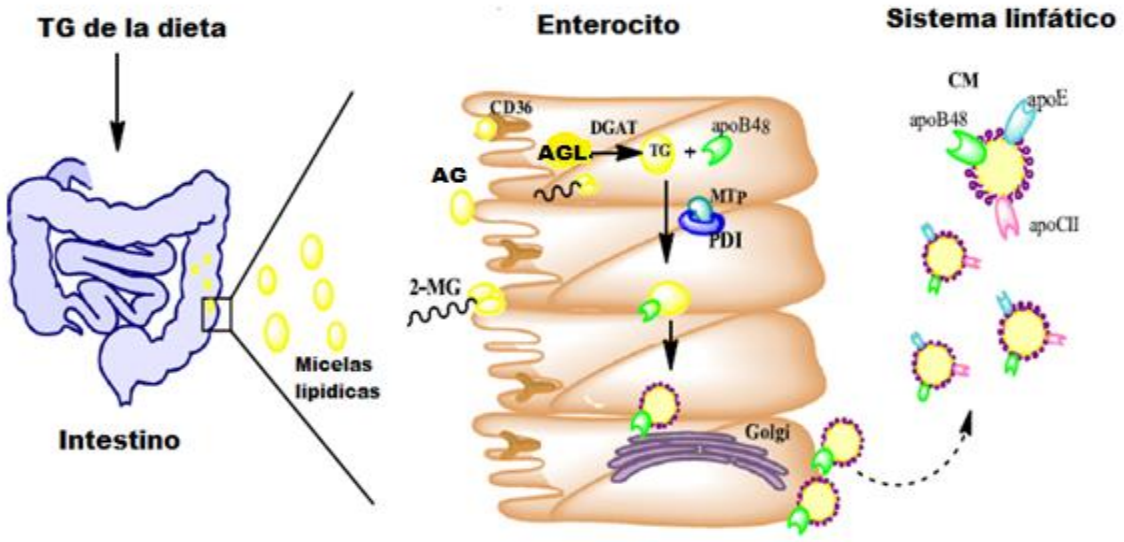
Apo	*Síntesis*	*Función*	*Lipoproteínas*	*Ruta metabólica*
AI	Intestino hígado	Estructura de HDL Activador de LCAT	Proteína más abundante de HDL, VLDL y QM.	Transporte reverso de colesterol
AII	Intestino hígado	Estructura de HDL, TG y el metabolismo de ácidos grasos	Segunda proteína más abundante en las HDL, tras la apo-AI. QM, VLDL.	Transporte reverso de colesterol
AIV	Intestino hígado	Metabolismo de partículas ricas en TG. Interactúa con apo-CII en LPL. Activador de LCAT	QM, HDL, libre en plasma	Transporte reverso de colesterol
AV	Hígado	Ensamblaje de QM y VLDL. Activador de LPL	QM, VLDL, HDL	Relacionado con el metabolismo de los TG
CIII	Intestino hígado	Inhibidor de LPL. Desplaza la apo E de LRP.	Superficie de partículas ricas en TG: QM y VLDL	Relacionado con el metabolismo de los TG
CII	Intestino hígado	Activador de LPL: su deficiencia llevará al aumento de la HTG	QM, VLDL, HDL	Relacionado con el metabolismo de los TG
CI	Intestino hígado	Activador de LCAT, inhibidor de LPL y CETP. Inhibe la apo E uniéndose a LRP.	QM, VLDL, HDL	Relacionado con el metabolismo de los TG
B100	Hígado	Componente estructural de VLDL, IDL y LDL. Ligando del rLDL.	VLDL, IDL, LDL	Ligando de rLDL
B48	Intestino	Componente estructural de QM y remanentes de QM	QM, remanentes de QM	Ligando de rLDL
E	Hígado, intestino, cerebro y otros	Proteína multifunción. Ligando del rLDL y remanentes de QM. Ligando de LRP. Modula LPL, CETP, LCAT, LH. Molécula antioxidante. Regulador de la respuesta inflamatoria	QM, VLDL, remanentes de HDL	Ligando de rLDL, transporte reverso de colesterol
(a)	Hígado		Lp(a)	

Adaptado de Dominiczaky y cols

METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES

La vía exógena del metabolismo de las lipoproteínas hace referencia al transporte de los lípidos desde el tubo intestinal (fundamentalmente procedentes de la dieta y parte de los excretados por vía biliar) al hígado y a las células periféricas, especialmente al tejido adiposo.
Los QM son las lipoproteínas más ricas en TG, con un contenido superior al 85%, y tan solo un 2% de proteína. Además, contienen las apo B-48, apo C-III, apo C-II y apo A-V.
Los TG alimentarios son hidrolizados por las lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y se emulsionan con ácidos biliares en 2-monoacilglicerol (2-MG) y ácidos grasos (AG), para formar micelas que pueden ser absorbidos por las células intestinales por difusión o por un transportador específico como el FAT/ CD36.
El colesterol es captado a través de la proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). En los enterocitos, el colesterol es esterificado (por la unión a un ácido graso) mediante la acción de la enzima acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT).
En el interior del enterocito, el 2-MG y AG son resintentizados en TG por medio de la Acil-CoA diacilglicerolaciltransferasa (DGAT). A continuación, la proteína Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP), junto con la proteína disulfuro isomerasa (PDI), facilita la unión de estos lípidos a la apo B-48, en el primer paso para la formación del QM. Posteriormente, son trasladados al aparato de Golgi. [11]

Figura 2: Síntesis de quilomicrones



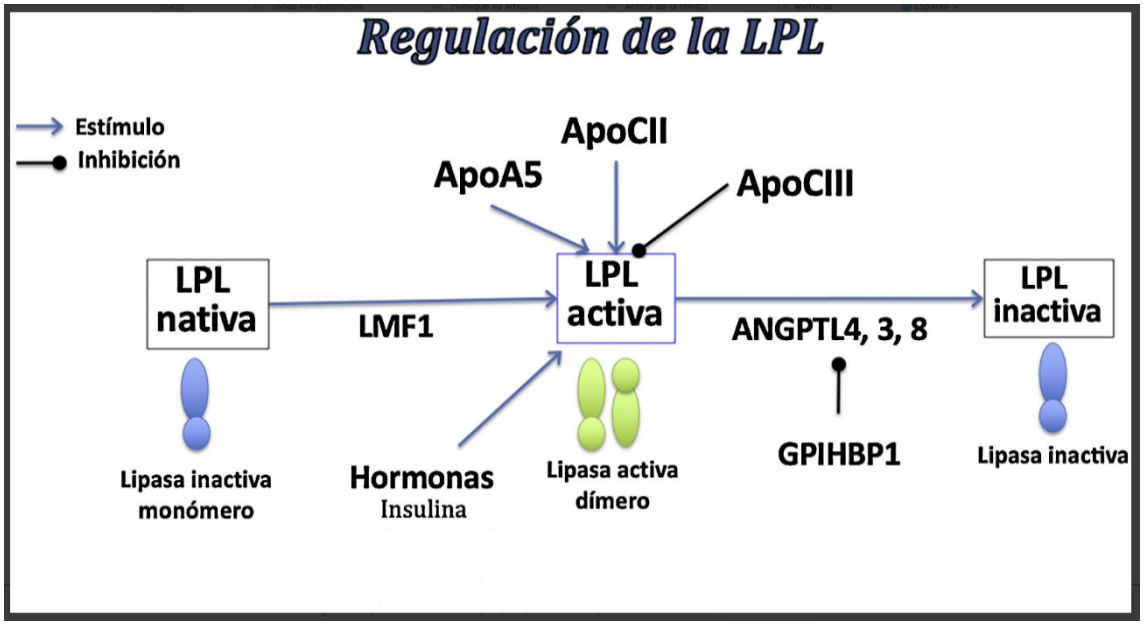
Adaptada de Hassing HC y cols (11). Abreviaturas anteriormente no descritas y que aplican en la figura: ácido graso libre (AGL).

Una vez reconstituído los TAG, aportados por la dieta y formado el quilomicrón naciente, son exocitados desde la membrana basolateral del enterocito, **el enterocito lo vuelca en el tejido linfático**, va circulando por el conducto torácico que desemboca volcando su contenido en la aurícula izquierda, pasando luego al ventrículo y este quilomicrón proveniente de la alimentación sale del ventrículo a la circulación general para llegar a todo el organismo, donde

experimentan múltiples cambios, fundamentalmente por la acción de la lipoproteína-lipasa (LPL), enzima glicoproteíca anclada por medio de los glucosaminoglicanos a la superficie endotelial de muchos tejidos (adiposo, cardiaco, muscular estriado, islotes y en macrófagos).[12]

La LPL es sintetizada en el parénquima celular del tejido adiposo, corazón o músculo esquelético. El factor 1 de maduración de la lipasa (LMF1) es esencial para el propio ensamblaje dimérico de la LPL.
La acción fundamental de la LPL es hidrolizar los TG, localizados en el interior de los QM, con liberación de ácidos grasos libres que serán captados por diversos tejidos, fundamentalmente por el tejido graso y el muscular estriado; en estos tejidos se oxidarán y producirán energía o se almacenarán tras ser esterificados de nuevo, formando TG, contribuyendo así a mantener los depósitos grasos.
Esta reacción de hidrólisis por la LPL requiere para su correcto funcionamiento la activación desde la LPL nativa, que es un monómero, a la forma de LPL activa en forma de dímero, y en este proceso y en su posterior inactivación requiere la acción de múltiples enzimas, proteínas, apolipoproteínas y hormonas, cualquier fallo en esta regulación producirá una disminución de la LPL activa y, por ello, la falta de catabolismo de los QM, que permanecerán elevados en plasma.
Posteriormente, la LPL es transportada a la superficie endotelial donde se une a la proteína Glicosil-Fosfatidil-Inositol anclado a la HDL Unida a una Proteína 1 (GPIHBP1). La GPIHBP1 proporciona una plataforma para la LPL y las lipoproteínas ricas en TG, resultando allí la hidrólisis de TG. Se postula que tiene una función esencial para el transporte de LPL desde el endotelio celular hacia la superficie de los capilares.

Figura 3: Regulación de la enzima LPL



La LPL hidroliza los TG a 2-MG y AGL que son capturados por los tejidos adiposo y muscular. EL QM, tras perder los TG, mediante intercambio con las HDL, pierde contenido en apo C-II y se enriquece en apo C-III, dando lugar a los QM remanentes (QMr). Los QMr van al hígado, donde

son metabolizados por la lipasa hepática (LH). [5]

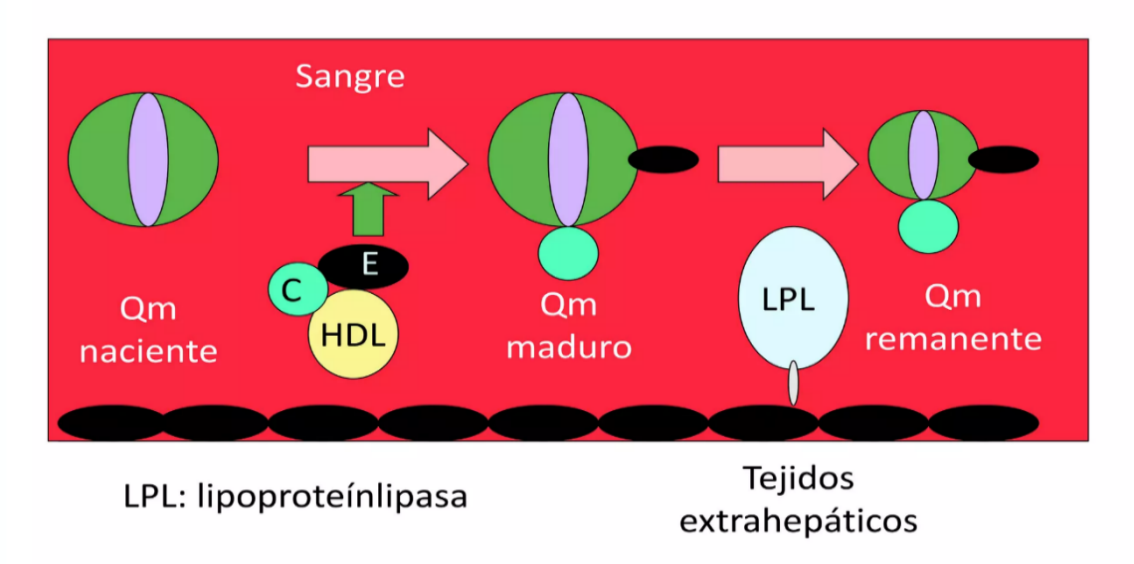
La apo E es esencial para el aclaramiento de los QMr, ya que contiene residuos cargados positivamente que facilitan la unión con los dominios negativos de los receptores hepáticos.

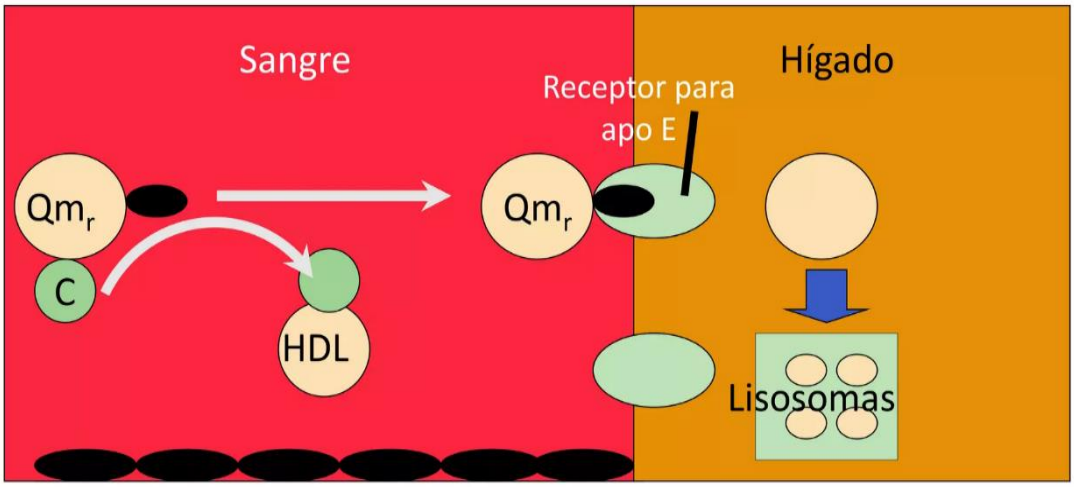
Los QM por acción de la LPL disminuyen progresivamente su contenido en TG y son modificados por trasferencia de colesterol y fosfolípidos con las HDL, por acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la proteína trasferidora de fosfolípidos (FLTP) y por intercambio de apoproteínas con las HDL, enriqueciéndose los QM en apoE. Las partículas resultantes son de menor tamaño, empobrecidas en TG y ricas en ésteres de colesterol y con apoE, y se denominan **QM remanentes (Qmr)**. Estas partículas son retiradas rápidamente de la circulación tras unirse, en el hígado, a los receptores, proceso donde interviene la apoE. En el hígado existen diversos receptores hepáticos y moléculas capaces de captar QM, entre estos hay que destacar los proteoglicanos que captan QM en el espacio Dise, los receptores de VLDL y de las LDL (R-LDL). Finalmente, los QMr ricos en apo E, son reconocidos por el receptor LDL (rLDL) y por la Proteína1 Relacionada con el Receptor LDL (LRP1) e internalizados en las células hepáticas mediante endocitosis. Por la acción de las enzimas hidrolíticas lisosómicas se libera el colesterol que transportaban, el cual influirá en la síntesis y formación de esteres de colesterol y síntesis de ácidos biliares.

Como consecuencia de este proceso de captación de los QMR, en situaciones con un metabolismo normal, tras 4-6 h los QM prácticamente desaparecen del torrente circulatorio y tras 10 h de ayuno han desaparecido totalmente. [11]

Figura 4: Metabolismo del quilomicrón [13]

Figura 4: Metabolismo del Quilomicrón





Importancia Clínica

La regulación del metabolismo de los quilomicrones es fundamental para mantener los niveles adecuados de lípidos en sangre. Alteraciones en este proceso pueden llevar a condiciones como la hipertrigliceridemia, que se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. En condiciones normales, los quilomicrones desaparecen del torrente sanguíneo entre 4 y 6 horas después de su formación, y su aclaramiento es mediado principalmente por la apo E y los receptores hepáticos.

En resumen, los quilomicrones son esenciales para el transporte de lípidos desde la dieta hacia los tejidos, y su metabolismo adecuado es crucial para la salud metabólica general.

METABOLISMO DE LAS VLDL

Cuando la ingesta de grasa y carbohidratos en la dieta, supera a las necesidades del organismo, esto lleva a su conversión hepática en triglicéridos (TAG endógeno) (a partir de ácidos grasos y glicerol o también del acetilCoA proveniente de la glucosa).

Estos triglicéridos endógenos se empaquetan en otro tipo de lipoproteína llamada **VLDL** (lipoproteínas de muy baja densidad).

Son precursoras de las LDL (lipoproteínas de baja densidad). Estas partículas están compuestas principalmente por triglicéridos (TG), representando el 55% de su masa total, en comparación con el 10-15% de colesterol. Contienen principalmente apo B-100 y pequeñas cantidades de apolipoproteínas Cs y apo E.

Tienen una composición apolipoproteica similar a los quilomicrones, salvo en 2 aspectos esenciales: no contienen apo A-I y presentan la forma completa de apo B (apo B-100) porque en el hígado, lugar de síntesis de VLDL, no se expresa la enzima que sintetiza apo B.

Los triglicéridos de las VLDL se sintetizan en el hígado. Los ácidos grasos necesarios para esta síntesis pueden provenir de la glucosa (a través de la síntesis de novo) o de la lipólisis de TG en el tejido adiposo, mediada por la lipasa sensible a hormonas (HSL).

Los ácidos grasos libres (AGL) entran en el hígado, donde la enzima DGAT genera TG que se almacenan en pequeñas gotas. La proteína de transferencia microsomal (MTP) es esencial para unir lípidos a la apo B-100, y transfiere partículas de VLDL desde el retículo endoplasmático (RE) hasta el aparato de Golgi, donde se forma la VLDL madura con apo B y apo E.

Las VLDL maduras se liberan desde la membrana basal del hepatocito a los sinusoides hepáticos y finalmente a la circulación sistémica.

Una vez en el plasma, las VLDL intercambian colesterol libre (CL) y esterificado con las HDL, mediado por la proteína de transferencia de lípidos (CTEP) y la LCAT (lecitina colesterol acil transferasa). También reciben apolipoproteínas C y E y fosfolípidos (FL) de las HDL.

Las VLDL con apo C-II son sustratos para la lipoproteína lipasa (LPL), que hidroliza sus TG liberando ácidos grasos libres (AGL) y glicerol. Tras esta hidrólisis, las VLDL pierden TG y fosfolípidos, y liberan apo C que es recogida por las HDL.

Después de perder TG, las VLDL se convierten en VLDL remanentes o IDL (lipoproteínas de densidad intermedia). Estas partículas contienen una mayor proporción de colesterol y apo E.[14]

METABOLISMO DE LAS IDL (LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA)

Las IDL se generan a partir de las VLDL que han perdido una parte significativa de sus triglicéridos gracias a la acción de la lipoproteína lipasa (LPL) en los capilares de los tejidos adiposos y musculares.

Aproximadamente la mitad de las IDL son captadas directamente por el hígado a través de receptores específicos, como el receptor LDL (LDLR) y el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLR). Una vez en el hígado, las IDL pueden ser descompuestas y reutilizadas para la síntesis de nuevas lipoproteínas o excretadas como parte de la bilis.

La IDL restante es remodelada por la acción de la LPL y la lipasa hepática (HL) para formar LDL; durante este proceso, la mayor parte de los TG de la partícula son hidrolizados y todas las apolipoproteínas, excepto la apoB100, son transferidas a otras lipoproteínas. Como resultado, la LDL se convierte en una partícula lipoproteica muy rica en colesterol, con apoB como su única apolipoproteína.[2]

1. **Función**: Las IDL desempeñan un papel transitorio en el transporte de lípidos, actuando como intermediarios entre las VLDL y las LDL. Su función principal es la de transportar triglicéridos y colesterol desde el hígado a los tejidos periféricos, participando en el equilibrio del metabolismo de las lipoproteínas.
2. **Relevancia clínica**: La acumulación de IDL en la sangre se asocia con un mayor riesgo de aterosclerosis, ya que pueden contribuir a la formación de placas en las arterias.

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL)

Las LDL (lipoproteínas de baja densidad) son partículas en la sangre que transportan colesterol hacia las células del cuerpo. Este proceso es crucial porque el colesterol es necesario para varias funciones celulares, como la construcción de membranas celulares y la producción de hormonas.

Las LDL son ricas en colesterol y llevan aproximadamente el 60-70% del colesterol plasmático total. Su principal función es transportar el colesterol a las células que lo necesitan.

Las LDL constituyen, por lo tanto, una **reserva circulante de colesterol**, con un tiempo de permanencia en el plasma de 2-3 días. Cuando las células requieren colesterol, expresan el receptor LDL en su membrana, el cual les permite captar las LDL mediante endocitosis. A excepción del **hígado**, que puede excretar el colesterol a la bilis o utilizarlo para la síntesis de ácidos biliares y de las **glándulas esteroidogénicas** que lo destinan a la síntesis de hormonas, los requerimientos de colesterol del resto de las células son muy bajos puesto que únicamente lo utilizan para la formación de membranas y también pueden sintetizarlo a partir de acetil-CoA. Por lo tanto, aproximadamente el 75% de las LDL del plasma acaban siendo catabolizadas por el hígado. [11]

CAPTACIÓN Y DEGRADACIÓN DE LAS LDL

1. **Receptores LDL (R-LDL)**: La mayoría de las LDL en la sangre son captadas por los receptores LDL en el hígado. Estos receptores reconocen la ApoB-100 presente en las LDL.
2. **Proceso de Endocitosis**: Cuando una LDL se une a su receptor en la superficie de una célula, la célula envuelve la LDL y la introduce en su interior en un proceso llamado endocitosis.
3. **Degradación en Lisosomas**: Dentro de la célula, la LDL se dirige a los lisosomas, donde se descompone y se libera el colesterol. Este colesterol puede ser utilizado por la célula para diversas funciones o almacenado.

Regulación del Colesterol

1. **Retroalimentación Negativa**: Si una célula tiene suficiente colesterol, reduce la producción de receptores LDL para evitar captar más LDL del necesario. Esto es regulado por proteínas como SREBP (proteínas de unión a elementos reguladores de esteroles).
2. **Papel de PCSK9**: Una proteína llamada PCSK9 puede unirse a los receptores LDL y marcar su destrucción, lo que disminuye la cantidad de receptores disponibles y aumenta los niveles de LDL en sangre.[15]

Relevancia Clínica

- **Aterosclerosis**: El exceso de LDL puede acumularse en las paredes de los vasos sanguíneos, llevando a la formación de placas y aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis.
- **Tratamiento**: Las terapias para reducir los niveles de LDL en sangre son cruciales para prevenir estas enfermedades y suelen incluir estatinas y otros medicamentos que afectan la función del receptor LDL y la producción de colesterol.

METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL).

La HDL es la lipoproteína más pequeña (5-17 nm) y más densa (1063-1210 kg/l) en el plasma. Varían en tamaño, densidad, forma, carga y composición, y se constituyen de dos elementos principales, proteínas y lípidos, organizados de diferentes maneras, en diferentes subunidades de HDL. Estudios recientes han demostrado que la función de las HDL, como la capacidad de salida del colesterol y el índice inflamatorio de las HDL, son mejores predictores de eventos cardiovasculares que el contenido de colesterol de las HDL.

Transportan entre el 20-30% del colesterol total (CT) **y su función es la extracción y vehiculización del colesterol tisular hasta el hígado, proceso que se denomina *transporte inverso del colesterol.***
Esto es importante para mantener el equilibrio de colesterol en el cuerpo y prevenir enfermedades relacionadas con el colesterol alto, como la arteriosclerosis.
Sus principales proteínas son apo A-I, apo A-II, apo A-IV, apo C y apo E.

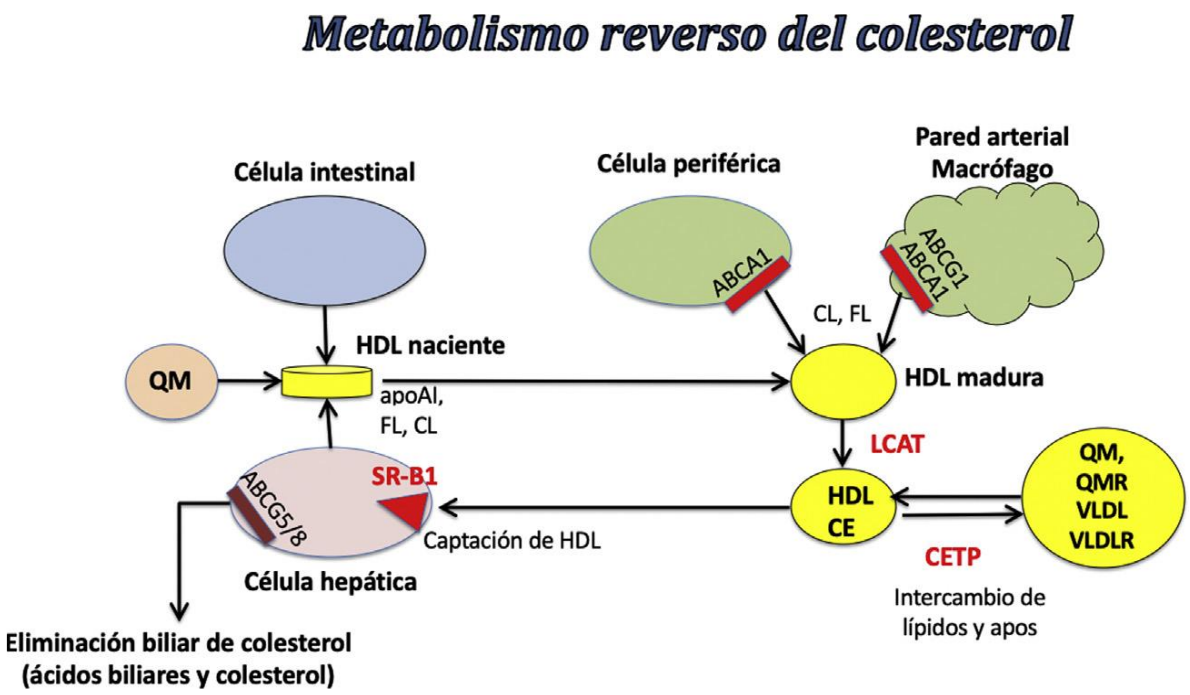
La apolipoproteína (Apo) A1 es la principal proteína de la HDL sintetizada en el hígado y el intestino delgado. El hígado es el principal órgano a través del cual se metaboliza y elimina el colesterol, ya sea directamente o después de convertirlo en ácidos biliares, desde las paredes de los vasos sanguíneos o el contenido en los macrófagos.

Las partículas de HDL nacientes son sintetizadas por el intestino, el hígado y directamente en plasma desde los QM. Las partículas de HDL recién formadas tienen una estructura discoidal y contienen apo AI y fosfolípidos, y captan en los tejidos periféricos, a través de la membrana celular, colesterol no esterificado y fosfolípidos. Este paso, conocido como eflujo, depende de su interacción con transportadores de tipo ATP-*binding cassette* A1 y G1 (ABCA1 y ABCG1). También existe, en menor grado, eflujo de colesterol de células periféricas a través del receptor *scavenger receptor B*-I (SR-BI)

Tras la incorporación de colesterol en la partícula naciente de HDL, esta se hace esférica, el colesterol es esterificado por la lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT*)* y las HDL van enriqueciéndose en lípidos y diversas apolipoproteínas (A, C, E) por intercambio en la circulación con VLDL y QM. Estas HDL enriquecidas en colesterol y apolipoproteínas son captadas por los hepatocitos por una vía indirecta y una directa a través del receptor de membrana SR-BI; la expresión del SR-BI es crucial para el efecto antiaterogénico de las HDL, ya que participa activamente en el transporte reverso de colesterol, tanto en la etapa inicial de

captación del colesterol desde los tejidos periféricos como en la etapa final de eliminación del colesterol a través de la bilis.[16]
Finalmente, el colesterol hepático que ha llegado por la captación de las HDL será reutilizado para la síntesis de nuevas VLDL y el resto será excretado desde los hepatocitos por vía biliar como ácidos biliares o colesterol a través de los cotransportadores ABCG5/G819, como se resume en la figura 5.

Figura 5: Metabolismo reverso del colesterol



Adaptado de: Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias José T. Real

ABCA1: *ATP-binding cassette transporter* o proteína transportadora dependiente del ATP familia casete ABCA miembro 1; ABCG1: *ATP-binding cassette sub-family G member 1*, casete de unión a ATP subfamilia G miembro 1; CE: colesterol esterificado; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol; CL: colesterol libre; FL: fosfolípidos; HDL: lipoproteína de alta densidad; LCAT: lecitin-colesterol acil transferasa; QM: quilomicrones; QMR: QM residuales; SR-BI: receptor de HDL; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; VLDLR: VLDL residual. [1.5]

CONCLUSIONES

El metabolismo de las lipoproteínas es un proceso esencial para el transporte de lípidos en la sangre y la regulación del colesterol y los triglicéridos en el cuerpo. Comprender la estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas es fundamental para comprender las dislipidemias y desarrollar estrategias terapéuticas efectivas para prevenir y tratar enfermedades cardiovasculares.

El metabolismo de las lipoproteínas implica la movilización del colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado, la regulación por receptores nucleares que controlan la expresión de genes relacionados con el metabolismo de triglicéridos y apolipoproteínas, y la distribución de triglicéridos y colesterol entre el intestino, el hígado y los tejidos periféricos. Además, la evaluación de los perfiles lipídicos y la comprensión de cómo las lipoproteínas afectan la salud son habilidades clave en la formación médica.

En el contexto de la salud cardiovascular, mantener un equilibrio adecuado de estos tipos de lipoproteínas es crucial. Niveles elevados de LDL y bajos de HDL están asociados con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis y el infarto de miocardio.

Este conocimiento les permitirá entender mejor los mecanismos subyacentes a diversas patologías y la importancia de las intervenciones terapéuticas y preventivas en el manejo de las enfermedades cardiovasculares.

Esto no solo es fundamental para la bioquímica, sino también para la práctica clínica, dado su impacto en la salud cardiovascular y en el manejo de enfermedades metabólicas. Estas conclusiones proporcionan una base sólida para comprender la importancia de las lipoproteínas en la salud humana y su relevancia en el contexto clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Triguero ML, Veses Martín S, Garzón Pastor S, Mijares AH. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. Medicine [Internet]. 2012;11(19):1125–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0304-5412(12)70438-9

2. Errico TL, Chen X, Martin Campos JM, Julve J, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2013;25(2):98–103. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.05.003

3. Wang F, Kohan AB, Lo C-M, Liu M, Howles P, Tso P. Apolipoprotein A-IV: a protein intimately involved in metabolism. J Lipid Res [Internet]. 2015;56(8):1403–18. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R052753

4. Guardiola M, Álvaro A, Carles Vallvé J, Rosales R, Masana L, Ribalta J. El gen de la apolipoproteína A5 se expresa en el intestino humano. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2008;20(4):129–34. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/s0214-9168(08)72598-1

5. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2021;33 Suppl 1:3–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008

6. Almeida N. and Dendukuri N. Evaluating the value of apolipoprotein B testing for the assessment and management of atherosclerotic cardiovascular disease at the MUHC RUISSS. Montreal (Canada): Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC); 2020 May 14. Report no. 84. [https://muhc.ca/sites/default/files/micro/m-TAU/ApoB_report_23_Sept_2020.pdf]

7. Hegele RA. Apolipoprotein C-II: a new look at an old protein. Eur Heart J [Internet]. 2023;44(25):2345–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad237

8. Camejo Berroeta G, Davidsson P. Contribución de la apolipoproteína CIII a la aterogenicidad de las dislipidemias. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2012;24(5):252–60. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2012.02.006

9. Thomas EA, George R, Daniel EB, Jayakumar R. Apolipoprotein D modulates nutrient metabolism and the production of pro-inflammatory molecules in monocytic cells. Redox Biol. 2020;37:101701. doi:10.1016/j.redox.2020.101701.

10. Phillips MC. Apolipoprotein E isoforms and lipoprotein metabolism: Apolipoprotein E Isoforms and Lipoprotein Metabolism. IUBMB Life [Internet]. 2014;66(9):616–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/iub.1314

11. Variaciones genéticas en los trastornos del metabolismo lipídico - Repositorio Institucional de Documentos [Internet]. Universidad de Zaragoza, Prensas de la Universidad. 2018 [citado el 7 de agosto de 2024]. Disponible en: https://zaguan.unizar.es/record/77119?ln=es

12. Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, Stroes ES, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. Biochim Biophys Acta [Internet]. 2012;1821(5):826–32. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.11.010

13. METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS.pdf [Internet]. SlideShare. [citado el 8 de agosto de 2024]. Disponible en: https://es.slideshare.net/Abrilvc1/17-metabolismo-de-lipoproteínaspdf

14. Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendivil CO. Quilomicronemia familiar. Medicina (B Aires) [Internet]. 2020 [citado el 8 de agosto de 2024];80(4):348–58. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000600348

15. Ruiz ÁJ. PCSK-9: papel en las hipercolesterolemias y anticuerpos monoclonales específicos inhibitorios. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2017;24:4–12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.021

16. Castillo DMM. Lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y su impacto en la enfermedad cardiovascular [Internet]. Siacardio.com. 2023 [citado el 8 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.siacardio.com/editoriales/prevencion-

cardiovascular/lipoproteinas-de-alta-densidad-hdl-c-y-su-impacto-en-la-enfermedad-cardiovascular